



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :

A61K 31/645, 31/445

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/25363

(43) Date de publication internationale:

27 mai 1999 (27.05.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02384

(22) Date de dépôt international: 9 novembre 1998 (09.11.98)

(30) Données relatives à la priorité:

97/14322	14 novembre 1997 (14.11.97)	FR
97/14324	14 novembre 1997 (14.11.97)	FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MAFFRAND, Jean-Pierre [FR/FR]; 5, rue du Corps Franc Pomiès, F-31120 Portet (FR). SOUBRIE, Philippe [FR/FR]; Le Rey, Valflaunès, F-34270 Saint Mathieu de Treviers (FR). TERRANOVA, Jean-Paul [FR/FR]; 210, traverse du Cardinal, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).

(74) Représentant commun: SANOFI; Service Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

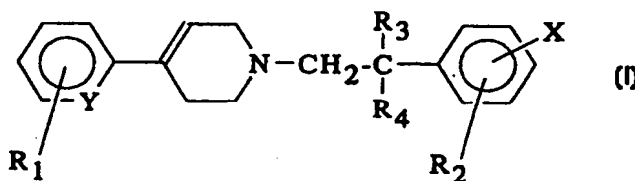
(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: COMBINATION OF ACTIVE PRINCIPLES, IN PARTICULAR OF TETRAHYDROPYRIDINS AND ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITING AGENTS, FOR TREATING SENILE DEMENTIA SUCH AS ALZHEIMER DEMENTIA

(54) Titre: ASSOCIATION DE PRINCIPES ACTIFS, NOTAMMENT DE TETRAHYDROPYRIDINES ET D'AGENTS INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE, POUR LE TRAITEMENT DE LA DEMENCE SENILE DU TYPE ALZHEIMER



(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical composition containing as active principles: a constituent (a) selected between 1-(2-naphth-2-ylethyl)-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin and a compound (I) in which: Y represents -CH- or -N-; R₁ represents hydrogen, a halogen, a hydroxyl, a CF₃, a (C₃-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxyl group; R₂ represents hydrogen, a halogen, a hydroxyl, a CF₃, (C₃-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxyl group; R₃ and R₄ represent each hydrogen or a (C₁-C₄)alkyl; X represents (a) a (C₃-C₆)alkyl; a (C₃-C₆)alkoxy; a (C₃-C₇)carboxyalkyl; a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl(C₃-C₆-)alkyl; a (C₃-C₇)carboxyalkoxy; or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl(C₃-C₆)alkoxy; (b) a radical selected among a (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkylmethyl, (C₃-C₇)cycloalkylamino and cyclohexenyl, said radical capable of being substituted by a halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, carboxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, amino, mono- or di-(C₁-C₄)alkylamino or (c) a group selected among phenyl, phenoxy, phenylamino, N-(C₁-C₃)alkyl-phenyl-amino, phenylmethyl, phenylethyl, p henylcarbonyl, phenylthio, phenylsulphonyl, phenylsulphinyl and styryl, said group capable of being mono- or polysubstituted on the phenyl group by a halogen, CF₃, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, amino, mono- or di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, carboxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, or halogeno(C₁-C₄)alkyl; optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts; and an constituent (b) active in the symptomatic treatment of DAT, optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts, provided that when constituent (a) is other than 1-(2-naphth-2-ylethyl)-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin or one of its pharmaceutically acceptable salts, the constituent (b) is an acetylcholinesterase inhibiting agent.

(57) Abrégé

L'invention concerne une composition pharmaceutique contenant en tant que principes actifs un composant (a) choisi entre la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et un composé (I) dans laquelle Y représente -CH- ou -N-; R₁ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy; R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un hydroxyle, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy; R₃ et R₄ représentent chacun l'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle; X représente (a) un (C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₆)alkoxy; un (C₃-C₇)carboxyalkyle; un (C₁-C₄)alkoxycarbonyl(C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₇)carboxyalkoxy; ou un (C₁-C₄)alkoxycarbonyl(C₃-C₆)alkoxy; (b) un radical choisi parmi un (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, (C₃-C₇)cycloalkylamino et cyclohexényle, ledit radical pouvant être substitué par un halogène, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, carboxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino; ou (c) un groupe choisi parmi phényle, phénoxy, phénylamino, N-(C₁-C₃)alkyl-phényl-amino, phénylméthyl, phényléthyle, phénylcarbonyl, phénylthio, phénylsulphonyl, phénylsulphinyle et styryle, ledit groupe pouvant être mono- ou polysubstitué sur le groupe phényle par un halogène, CF₃, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, carboxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle ou halogéno(C₁-C₄)alkyle; éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un composant (b) actif dans le traitement symptomatique de la DAT, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à la condition que lorsque le composant (a) est autre que la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, le composant (b) est un agent inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

ASSOCIATION DE PRINCIPES ACTIFS, NOTAMMENT DE TETRAHYDROPYRIDINES ET D'AGENTS INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE, POUR LE TRAITEMENT DE LA DÉMENCE SÉNILE DU TYPE ALZHEIMER

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant une nouvelle association de principes actifs, pour le traitement de la démence sénile du type Alzheimer, constituée de dérivés de 1,2,3,6-tétrahydropyridines, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et d'un composé actif dans le traitement symptomatique de la démence sénile du type Alzheimer, notamment d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et son utilisation pour la préparation de médicaments destinés au traitement de la démence sénile du type Alzheimer.

La démence sénile du type Alzheimer ci-après dénommée DAT (de l'anglais "dementia of Alzheimer's type") est une maladie neurodégénérative caractérisée cliniquement par la déchéance progressive des fonctions cognitives se présentant chez les personnes âgées avec une incidence qui augmente en relation avec l'âge. Compte tenu des tendances démographiques, la DAT va devenir une maladie de plus en plus répandue.

Chez les patients atteints par la DAT, une réduction des taux de plusieurs neurotransmetteurs a été constatée, notamment de l'acétylcholine.

Le seul traitement de la DAT actuellement disponible sur le marché consiste à administrer par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui en réduisant l'hydrolyse de l'acétylcholine en augmentent ainsi la biodisponibilité. Il s'agit donc d'un traitement symptomatique.

La tacrine, commercialisée sous la marque COGNEX®, et le donepezil, commercialisé sous la marque ARICEPT®, sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase indiqués pour le traitement symptomatique des formes faibles à modérées de DAT. D'autres produits pour le traitement symptomatique de la DAT sont à l'étude. Certains d'entre eux agissent également sur la disponibilité de l'acétylcholine, d'autres améliorent le cadre symptomatique des patients atteints par la DAT par d'autres mécanismes. Jusqu'à présent, aucun médicament disponible sur le marché n'est en mesure de ralentir la progression de la maladie.

EP-458696 décrit l'utilisation de la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine, dénommée en littérature SR 57746, pour la préparation de médicaments destinés à combattre les états neurodégénératifs, y compris la démence sénile et la maladie d'Alzheimer. L'action neurotrophique du SR 57746 sur le système nerveux est semblable à celle de certaines neurotrophines endogènes, telles que par exemple le facteur de croissance nerveuse (NGF).

WO 97/01536 décrit de nouvelles 1-phénylalkyl-1,2,3,6-tétrahydropyridines 4-substituées ayant une activité neurotrophique et neuroprotectrice semblable à celle de certaines neurotrophines endogènes. Grâce à cette activité, les composés décrits dans

cette demande de brevet sont censés être utiles dans le traitement de plusieurs pathologies du système nerveux central, y compris la maladie d'Alzheimer.

L'activité dans le traitement des pathologies nerveuses telles que la DAT du composé SR57746 et des composés décrits dans WO 97/01536 ne vise pas à traiter les symptômes mais, en protégeant les neurones, à modifier la marche de la maladie et en

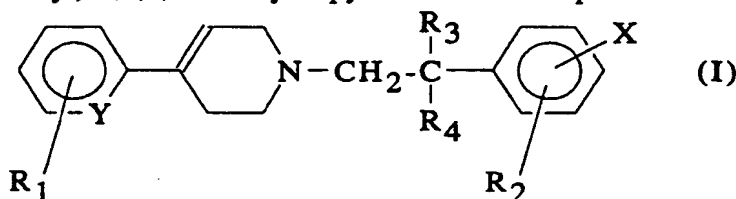
réduire la progression.

Il a été maintenant trouvé que l'association des composés ci-dessus, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un composé actif dans le traitement symptomatique de la démence sénile du type Alzheimer, notamment d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, éventuellement sous la

forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, permet un traitement complet et très efficace de la DAT, l'association exerçant un effet rapide et complémentaire.

Ainsi, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en tant que principes actifs

- un composant (a) choisi parmi la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et un composé de formule (I),



dans laquelle

Y représente -CH- ou -N-;

R₁ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un hydroxyle, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

R₃ et R₄ représentent chacun l'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle;

X représente

(a) un (C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₆)alcoyle; un (C₃-C₇)carboxyalkyle; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₇)carboxyalcoyle; ou un (C₁-C₄)alcoxy-carbonyl(C₃-C₆)alcoyle;

(b) un radical choisi parmi un (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, (C₃-C₇)cycloalkylamino et cyclohexényle, ledit radical pouvant être substitué par un halogène, hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino; ou

- (c) un groupe choisi parmi phényle, phénoxy, phénylamino, N-(C₁-C₃)alkyl-phénylamino, phénylméthyle, phényléthyle, phénylcarbonyle, phénylthio, phénysulfonyle, phénysulfinyle et styryle, ledit groupe pouvant être mono- ou polysubstitué sur le groupe phényle par un halogène, CF₃, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, cyano, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle, amino(C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle ou halogéno(C₁-C₄)alkyle; éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et
- 10 – un composant (b) actif dans le traitement symptomatique de la DAT, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à la condition que lorsque le composant (a) est autre que la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, le composant (b) est un agent inhibiteur de
- 15 l'acétylcholinestérase.

La 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine (SR 57746) a été décrit dans EP 101 381 et les composés de formule (I) ci-dessus sont décrits dans WO 97/01536.

- Un composant (a) particulièrement avantageux est la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine (SR 57746), éventuellement sous la forme l'un de de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20

Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables du SR 57746, le chlorhydrate ci-après dénommé SR 57746A est un sel particulièrement préféré.

- Une méthode avantageuse pour la préparation du SR 57746A prévoit la réaction entre le 2-(2-bromoéthyl)naphtalène et la 4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et l'isolement du chlorhydrate de 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine qui est par la suite cristallisé dans un mélange éthanol/eau par chauffage et refroidissement à 5 °C avec une vitesse de refroidissement de 10° C/heure et une vitesse d'agitation de 400 tours/minute, de façon à
- 25
- 30 obtenir un mélange de deux formes cristallines dans un rapport d'environ 66/34.

Le SR 57746A est utilisé de préférence sous forme microparticulaire, par exemple sous une forme essentiellement amorphe obtenue par atomisation ou sous une forme microcristalline obtenue par micronisation.

- Un autre composant (a) particulièrement avantageux est la 1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine, notamment son sel chlorhydrate.
- 35

D'autres composés avantageux sont les suivants:

- 1-[2-(3'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétra-
hydropyridine;
1-[2-(2'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
5 1-[2-(4'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétra-
hydropyridine;
1-[2-(4'-fluoro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
1-[2-(3'-trifluorométhyl-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
10 tétrahydropyridine;
1-[2-(4-cyclohexylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(4-fluorophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-biphényl)-2-méthylpropyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
15 1-[2-(4-phénoxyphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-benzylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-n-butylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-n-butoxyphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-(4-éthoxycarbonylpropoxy)phényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
20 tétrahydropyridine;
1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3, 6-tétrahydropyridine;
1-[2-(2,3'-dichloro-4-biphenyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
1-[2-(3-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
25 tétrahydropyridine;
1-[2-(3',5'-dichloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
1-[2-(2',4'-dichloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
30 1-[2-(2-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
1-[2-(3'-chloro-4-biphényl)-2-méthylpropyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine;
1-[2-(2-fluoro-4-biphényl)propyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-
35 tétrahydropyridine;
1-[2-(4-méthoxy-3-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphé-
nyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;

- 1-[2-(4'-méthoxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4'-hydroxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
5 1-[2-(4'-éthoxycarbonylbutoxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3'chloro-4'-fluoro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
10 1-[2-(2'trifluorométhyl-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3,4-diisobutylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3,4-dipropylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
15 1-[2-(4-cyclohexylphényl)éthyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-isobutylphényl)-propyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans la présente description, l'expression "composé actif dans le traitement symptomatique de la DAT" désigne un produit qui est capable d'améliorer le cadre symptomatologique des patients atteints par la DAT sans intervenir sur les causes de la maladie.
20

De tels composés sont par exemple les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les agonistes muscariniques M₁, les agonistes nicotiques, les antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), les nootropiques, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase étant particulièrement avantageux.
25

Selon un aspect préféré, l'invention concerne une composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, un composant (a), éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un composant (b) choisi parmi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
30

Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase particulièrement avantageux sont la tacrine et le donepezil.

D'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pouvant être utilisés sont par exemple la rivastigmine (SDZ-ENA-713), la galanthamine, le métrifonate, l'eptastigmine, la velnacrine, la physostigmine (Drugs, 1997, 53(5): 752-768; The Merck Index 12 ed.).
35

D'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont encore la 5,7-dihydro-3-[2-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]éthyl]-6H-pyrrolo[3,2-f]-1,2-benzisoxazol-6-one nommée

aussi icopézil (J. Med. Chem., 1995, 38: 2802-2808), le MDL-73,745 ou zifrosilone (Eur. J. Pharmacol., 1995, 276: 93-99), le TAK-147 (J. Med. Chem., 1994, 37: 2292-2299).

5 D'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont par exemple ceux qui sont décrits dans les demandes de brevet JP 09-095483, WO 97/13754, WO 97/21681, WO 97/19929, ZA 96-04565, US 5,455,245, WO 95-21822, EP 637 586, US 5,401,749, EP 742 207, US 5,547,960, WO 96/20176, WO 96/02524, EP 677 516, JP 07-188177, JP 07-133274, EP 649 846, EP 648 771, JP 07-048370, US 5,391,553, WO 94/29272, EP 627 400.

10 Des agonistes du récepteur M₁ sont par exemple la milaméline, la bésipiridine, la talsaclidine, la xanoméline, le YM-796 et le YM-954 (Eur. J. Pharmacol., 1990, 187: 479-486), le 3-[N-(2-diéthylamino-2-méthylpropyl)-6-phényl-5-propyl]-pyridazinamine, nommée aussi SR-46559 (Biorg. Med. Chem. Let., 1992, 2: 833:838), le AF-102, le CI-979, le L-689, 660, le LU 25-109, le S-99 77-2, le SB 202,026, la thiopilocarpine, le
15 WAL 2014 (Pharmacol. Toxicol., 1996, 78: 59-68).

Des agonistes nicotiques avantageux sont par exemple le MKC-231 (Biorg. Med. Chem. Let., 1995, 5 (14): 1495-1500), le T-588 (Japan J. Pharmacol., 1993, 62: 81-86), le ABT-418 (Br. J. Pharmacol., 1997, 120: 429-438).

20 Un antagoniste des récepteurs NMDA avantageux est par exemple la mémantine (Arzneim. Forsch., 1991, 41: 773-780).

Selon un aspect ultérieur, la présente invention concerne l'utilisation des compositions de l'invention pour la préparation des médicaments destinés au traitement de la démence sénile du type Alzheimer.

25 Selon un aspect ultérieur, la présente invention concerne aussi une méthode de traitement de la démence sénile du type Alzheimer qui consiste à administrer à un patient atteint de cette maladie une dose efficace d'un composant (a) ci-dessus, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et une dose efficace d'un composant (b), notamment d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
30 lesdites administrations étant simultanées, séquentielles ou étalées dans le temps et les doses efficaces des principes actifs pouvant être contenues dans des formes d'administration unitaires séparées ou bien, lorsque les principes actifs sont administrés simultanément, les deux principes actifs étant avantageusement contenus dans une forme pharmaceutique unique.

35 Les principes actifs selon la présente invention sont de préférence administrés par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires

d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient.

Les doses des deux principes actifs sont analogues à celles normalement retenues dans la technique pour l'administration isolée de chacun de ces principes actifs.

Les compositions selon l'invention contiennent donc des doses recommandées pour les traitements non combinés, par exemple de 0,5 à 700 mg du composant (a) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 à 50 mg du composant (b) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou bien des doses inférieures, étant donné que l'association exerce un effet synergique.

Des compositions avantageuses comprennent par exemple 0,5 à 5 mg de SR 57746 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et 0,1 à 50 mg d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Des compositions préférées comprennent 0,5 à 5 mg de SR 57746 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment du chlorhydrate, et 2 à 10 mg de donepezil ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Les doses indiquées dans la présente description se réfèrent aux principes actifs sous forme non-salifiée.

L'activité de la composition selon l'invention a été mise en évidence en utilisant un modèle spécifique pour le système cholinergique septo-hypocampique, sur des lésions causées par l'injection de vincristine. Dans ce modèle, on évalue les effets des produits testés sur l'amnésie induite par l'injection de vincristine qui induit des altérations biochimiques similaires aux altérations présentes dans la maladie d'Alzheimer.

Les modes opératoires de ce modèle, lésions causées par la vincristine ainsi que l'évaluation de la mémoire sociale, sont décrits dans EP 655247.

Test de l'évaluation de la mémoire sociale chez le rat.

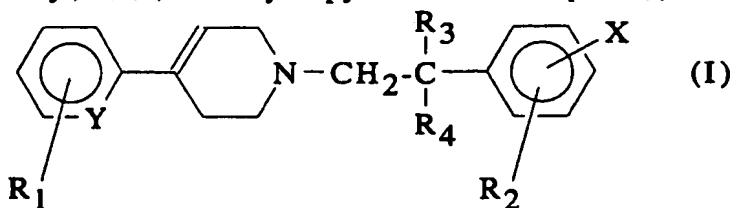
15 Après avoir causé des lésions par injection de vincristine comme décrit dans EP 655247 les rats présentent une amnésie stable et durable. Les rats sont divisés en deux groupes, un groupe recevant du solvant et l'autre groupe recevant du SR 57746A à la dose de 5 mg/kg p.o., dose qui n'est pas suffisante pour permettre une récupération fonctionnelle en terme de mémoire chez les rats soumis à ce test (la dose efficace étant de 10 mg/kg comme décrit dans EP 655247). La dose de 1 mg/kg i.p. de tacrine est administrée ensuite aux deux groupes de rats. Le groupe témoin, ayant reçu du solvant et de la tacrine, ne montre aucune récupération de la mémoire alors que le groupe ayant été traité par le SR 57746A (dose subefficace) et la tacrine montre une récupération significative des déficits mnésiques.

25 Les résultats de ce test permettent de reconnaître une action synergique à l'association de la présente invention.

Grâce à l'effet complémentaire et synergique des composants de l'association, assurant en même temps la protection voire la guérison des neurones atteints par la maladie ainsi que l'amélioration immédiate des symptômes chez le patient, la composition de l'invention permet un traitement efficace de la DAT dans toutes ses formes.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant en tant que principes actifs
- un composant (a) choisi entre la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et un composé (I)



dans laquelle

Y représente -CH- ou -N-;

R₁ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

- 10 R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un hydroxyle, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

R₃ et R₄ représentent chacun l'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle;

X représente

- 15 (a) un (C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₆)alcoyle; un (C₃-C₇)carboxyalkyle; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₇)carboxyalcoyle; ou un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₃-C₆)alcoyle;

- 20 (b) un radical choisi parmi un (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, (C₃-C₇)cycloalkylamino et cyclohexényle, ledit radical pouvant être substitué par un halogène, hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino; ou

- 25 (c) un groupe choisi parmi phényle, phénoxy, phénylamino, N-(C₁-C₃)alkyl-phénylamino, phénylméthyle, phényléthyle, phénylcarbonyl, phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyle et styryle, ledit groupe pouvant être mono- ou polysubstitué sur le groupe phényle par un halogène, CF₃, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, cyano, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle ou halogéno(C₁-C₄)alkyle;

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

et

- 30 - un composant (b) actif dans le traitement symptomatique de la DAT, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

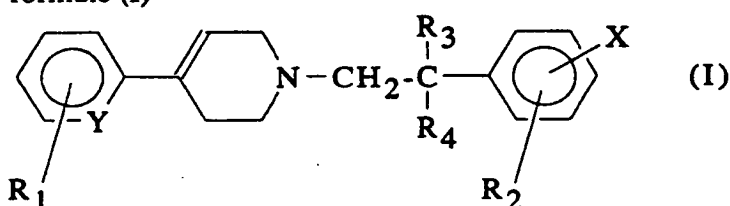
à la condition que lorsque le composant (a) est autre que la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine ou l'un de ses sels

pharmaceutiquement acceptables, le composant (b) est un agent inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient en tant que principes actifs la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en association avec un composé actif dans le traitement symptomatique de la démence sénile du type Alzheimer éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient en tant que principes actifs

- un composé de formule (I)



dans laquelle

Y représente -CH- ou -N-;

15 R₁ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un hydroxyle, un groupe CF₃, (C₃-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoyle;

R₃ et R₄ représentent chacun l'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle;

20 X représente

(a) un (C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₆)alcoyle; un (C₃-C₇)carboxyalkyle; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₃-C₆)alkyle; un (C₃-C₇)carboxyalcoyle; ou un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₃-C₆)alcoyle;

25 (b) un radical choisi parmi un (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, (C₃-C₇)cycloalkylamino et cyclohexényle, ledit radical pouvant être substitué par un halogène, hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino; ou

30 (c) un groupe choisi parmi phényle, phénoxy, phénylamino, N-(C₁-C₃)alkyl-phénylamino, phénylméthyle, phényléthyle, phénylcarbonyl, phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyle et styryle, ledit groupe pouvant être mono- ou polysubstitué sur le groupe phényle par un halogène, CF₃, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, cyano, amino, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, carboxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- ou di-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle ou halogéno(C₁-C₄)alkyle;

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
et

- un agent inhibiteur de l'acétylcholinestérase,
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

- 5 4. Composition selon la revendication 3 caractérisée en ce que le composant (a) est la 1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine ou son sel chlorhydrate.
5. Composition selon la revendication 3 caractérisée en ce que le composant (a) est choisi parmi les composés suivants:
- 10 1-[2-(3'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(2'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4'-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
15 1-[2-(4'-fluoro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3'-trifluorométhyl-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
20 1-[2-(4-cyclohexylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(4-fluorophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-biphényl)-2-méthylpropyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-phénoxyphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
25 1-[2-(4-benzylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-n-butylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-n-butoxyphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(4-(4-éthoxycarbonylpropoxy)phényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
30 1-[2-(4-biphényl)éthyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3, 6-tétrahydropyridine;
1-[2-(2,3'-dichloro-4-biphenyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(3-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
35 1-[2-(3',5'-dichloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
1-[2-(2',4'-dichloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;

- 1-[2-(2-chloro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(3'-chloro-4-biphényl)-2-méthylpropyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 5 1-[2-(2-fluoro-4-biphényl)propyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(4-méthoxy-3-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(4'-méthoxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 10 1-[2-(4'-hydroxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(4'-éthoxycarbonylbutoxy-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 15 1-[2-(3-biphényl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(3'-chloro-4'-fluoro-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(2'-trifluorométhyl-4-biphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 20 1-[2-(3,4-diisobutylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(3,4-dipropylphényl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(4-cyclohexylphényl)éthyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 1-[2-(4-isobutylphényl)-propyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine;
- 25 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé actif dans le traitement symptomatique de la démence sénile du type Alzheimer est choisi parmi les inhibiteurs de acétylcholinestérase, les agonistes muscariniques M₁, les agonistes nicotiniques, les antagonistes du récepteur NMDA et les nootropiques
- 30 7. Composition selon la revendication 6 caractérisée en ce que le composant (b) est un agent inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
8. Composition selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi entre la tacrine et le donépézil.
9. Composition selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi la rivastigmine, la galanthamine, le métrifonate, l'eptastigmine, la velnacrine, la physostigmine, l'icozépil et le zifrosilone.
- 35 10. Composition selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'elle contient de 0,5 à 700 mg du composant (a).

- 11 Composition selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'elle contient de 0,1 à 50 mg du composant (b).
- 12 Composition selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'elle contient de 0,5 à 10 mg de la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine.
- 13 Composition selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'elle contient en tant que principes actifs la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et le donépézil ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 14 Composition selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'elle contient en tant que principes actifs la 1-[2-(4-biphénylyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et le donépézil ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 Composition selon la revendication 2 contenant 0,5 à 5 mg de chlorhydrate de 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et 2 à 10 mg de donepezil.
- 16 Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement de la démence sénile du type Alzheimer.
- 17 Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation de médicaments destinés au traitement de la démence sénile du type Alzheimer.
- 18 Utilisation selon la revendication 17 caractérisée en ce que le composant (a) est choisi parmi la 1-(2-napht-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et la 1-[2-(4-biphénylyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine.
- 19 Utilisation selon la revendication 17 caractérisée en ce que le composant (b) est choisi entre la tacrine et le donépézil.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/645 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01536 A (SANOFI SA) 16 January 1997 cited in the application	1-19
Y	see page 13 - page 14, line 34 ---	1-19
Y	US 5 453 428 A (KAMINSKI RAM) 26 September 1995 see column 2, line 33-35; claims 1,8 see column 3, line 35-57 ---	1-19
A	EP 0 458 696 A (SANOFI SA) 27 November 1991 cited in the application see claims 1-9 --- -/--	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 1998

Date of mailing of the international search report

22/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/FR 98/02384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PORSOLT ET AL: "Animal Models of Dementia" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 35, no. 4, 1995, pages 214-229, XP002074849 see page 222, right-hand column, paragraph 2 - page 224, left-hand column, line 2 -----</p>	1-19
A	<p>WO 96 27380 A (INTERNEURON PHARMA) 12 September 1996 see page 5, line 2-12 see page 12, line 26-35 see page 13, line 17-22 see page 14, line 19-26 see page 15, line 30-33; claims 3,4,6-10 -----</p>	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02384

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: Claims n° 1-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 1-19 concern a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the effects attributed to the product/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9701536 A	16-01-1997	FR 2736053 A	03-01-1997
		AU 6461996 A	30-01-1997
		CA 2225746 A	16-01-1997
		CZ 9704222 A	15-04-1998
		EP 0837848 A	29-04-1998
		NO 976079 A	23-12-1997
		PL 324216 A	11-05-1998
US 5453428 A	26-09-1995	US 5352688 A	04-10-1994
		US 5177081 A	05-01-1993
		US 5070101 A	03-12-1991
		AU 7645194 A	27-03-1995
		CA 2171198 A	16-03-1995
		EP 0717592 A	26-06-1996
		JP 9502441 T	11-03-1997
		WO 9507023 A	16-03-1995
		AU 688739 B	19-03-1998
		AU 5292993 A	26-04-1994
		CA 2145521 A	14-04-1994
		EP 0665749 A	09-08-1995
		IL 107134 A	22-02-1998
		WO 9407490 A	14-04-1994
		US 5547969 A	20-08-1993
EP 0458696 A	27-11-1991	FR 2662355 A	29-11-1991
		AT 132369 T	15-01-1996
		AU 636488 B	29-04-1993
		AU 7713391 A	28-11-1991
		CA 2042974 A	22-11-1991
		DE 69115989 D	15-02-1996
		DE 69115989 T	22-08-1996
		DK 458696 T	20-05-1996
		EP 0655247 A	31-05-1995
		HU 208922 B	28-02-1994
		IL 98175 A	19-01-1996
		IL 112167 A	31-01-1996
		JP 2618115 B	11-06-1997
		JP 4226917 A	17-08-1992
		JP 9132535 A	20-05-1997
		US 5468753 A	21-11-1995
		US 5229389 A	20-07-1993
		US 5270320 A	14-12-1993
WO 9627380 A	12-09-1996	US 5827832 A	27-10-1998
		AU 5304796 A	23-09-1996
		BR 9607206 A	11-11-1997
		CA 2213000 A	12-09-1996
		CN 1181015 A	06-05-1998
		EP 0813416 A	29-12-1997
		NO 974076 A	28-10-1997
		PL 322061 A	05-01-1998
		US 5801160 A	01-09-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/98/02384

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/645 A61K31/445

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 01536 A (SANOFI SA) 16 janvier 1997 cité dans la demande	1-19
Y	voir page 13 - page 14, ligne 34 ---	1-19
Y	US 5 453 428 A (KAMINSKI RAM) 26 septembre 1995 voir colonne 2, ligne 33-35; revendications 1,8 voir colonne 3, ligne 35-57 ---	1-19
A	EP 0 458 696 A (SANOFI SA) 27 novembre 1991 cité dans la demande voir revendications 1-9 ---	1-19
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 décembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar internationale No

PCT/FR 98/02384

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>PORSOLT ET AL: "Animal Models of Dementia" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 35, no. 4, 1995, pages 214-229, XP002074849 voir page 222, colonne de droite, alinéa 2 - page 224, colonne de gauche, ligne 2 ---</p>	1-19
A	<p>WO 96 27380 A (INTERNEURON PHARMA) 12 septembre 1996 voir page 5, ligne 2-12 voir page 12, ligne 26-35 voir page 13, ligne 17-22 voir page 14, ligne 19-26 voir page 15, ligne 30-33; revendications 3,4,6-10 -----</p>	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale n°

PCT/FR 98/02384

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s 1-19 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que les revendications 1-19 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/02384

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9701536 A	16-01-1997	FR 2736053 A	03-01-1997
		AU 6461996 A	30-01-1997
		CA 2225746 A	16-01-1997
		CZ 9704222 A	15-04-1998
		EP 0837848 A	29-04-1998
		NO 976079 A	23-12-1997
		PL 324216 A	11-05-1998
US 5453428 A	26-09-1995	US 5352688 A	04-10-1994
		US 5177081 A	05-01-1993
		US 5070101 A	03-12-1991
		AU 7645194 A	27-03-1995
		CA 2171198 A	16-03-1995
		EP 0717592 A	26-06-1996
		JP 9502441 T	11-03-1997
		WO 9507023 A	16-03-1995
		AU 688739 B	19-03-1998
		AU 5292993 A	26-04-1994
		CA 2145521 A	14-04-1994
		EP 0665749 A	09-08-1995
		IL 107134 A	22-02-1998
		WO 9407490 A	14-04-1994
		US 5547969 A	20-08-1993
EP 0458696 A	27-11-1991	FR 2662355 A	29-11-1991
		AT 132369 T	15-01-1996
		AU 636488 B	29-04-1993
		AU 7713391 A	28-11-1991
		CA 2042974 A	22-11-1991
		DE 69115989 D	15-02-1996
		DE 69115989 T	22-08-1996
		DK 458696 T	20-05-1996
		EP 0655247 A	31-05-1995
		HU 208922 B	28-02-1994
		IL 98175 A	19-01-1996
		IL 112167 A	31-01-1996
		JP 2618115 B	11-06-1997
		JP 4226917 A	17-08-1992
		JP 9132535 A	20-05-1997
		US 5468753 A	21-11-1995
		US 5229389 A	20-07-1993
		US 5270320 A	14-12-1993
WO 9627380 A	12-09-1996	US 5827832 A	27-10-1998
		AU 5304796 A	23-09-1996
		BR 9607206 A	11-11-1997
		CA 2213000 A	12-09-1996
		CN 1181015 A	06-05-1998
		EP 0813416 A	29-12-1997
		NO 974076 A	28-10-1997
		PL 322061 A	05-01-1998
		US 5801160 A	01-09-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)